

Untersuchungen über Derivate von Aminen mit tuberkulostatischer Wirkung

Verkürzte Fassung der
Inauguraldissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

von

Robert D. Glaser

(aus Basel)

Basel 1947

Untersuchungen über Derivate von Amininen mit tuberkulostatischer Wirkung

Verkürzte Fassung der
Inauguraldissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

von

Robert D. Glaser

(aus Basel)

Basel 1947

Genehmigt von der Philosophisch-
Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der Herren Professoren
H. Erlenmeyer und
T. Reichstein

Basel, den 27. Mai 1947.

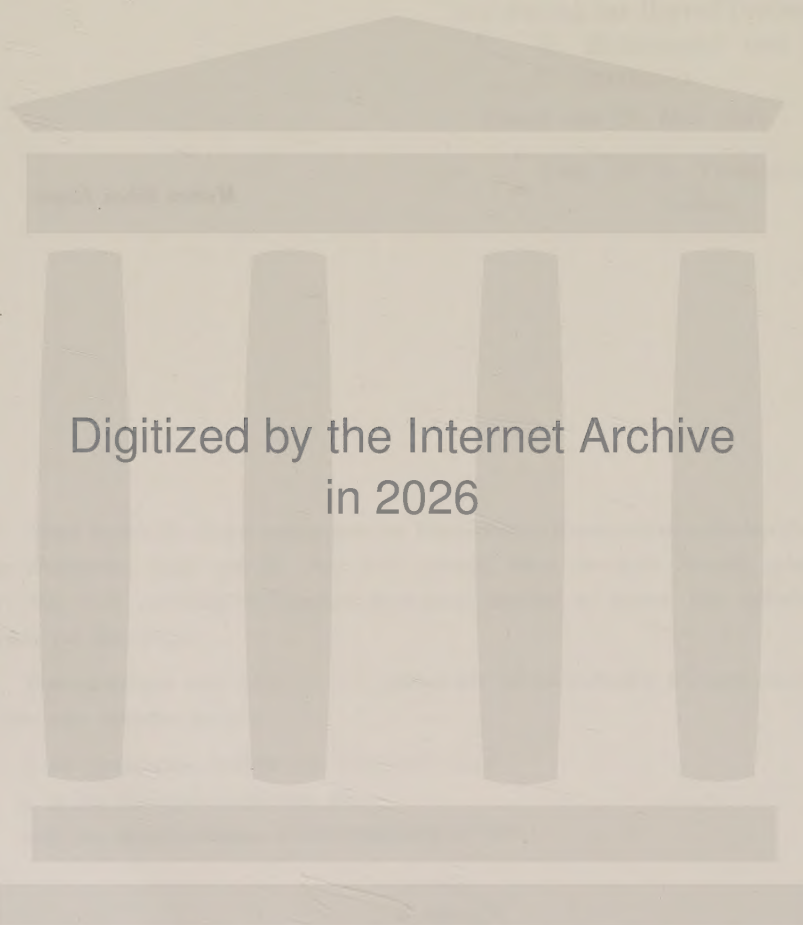
Prof. Dr. R. Vonderschmitt
Dekan

Herrn Robert D. Glaser wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 26. Juni 1947 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 27. Mai 1947 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel :

Untersuchungen über Derivate von Aminen mit tuberkolastischer Wirkung kann eingesehen oder entliehen werden :

- 1. im Chemischen Institut der Universität Basel ;*
- 2. in der Universitätsbibliothek Basel ;*
- 3. in der Schweizerischen Handelsbibliothek in Bern.*





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544301_0074

Inhaltsverzeichnis

A. Theoretischer Teil

Einleitung und Bedeutung der Para-Stellung	11
Kondensationsprodukte aus aromatischen Diketonen mit aromatischen, primären Aminen	13
Azofarbstoffe als Chemotherapeutika	13
Azofarbstoffe aus wirksamen, primären Aminen	17

B. Experimenteller Teil

I. p-Tolil	21
II. Kondensationen von p-Tolil mit Aminen	22
p-Tolil-di-anil	22
p-Tolil-di-p-tolyimid	23
p-Tolil-di-p-methoxy-anil	23
p-Tolil-di-p-äthoxy-anil	23
III. 3,3'-Dinitril-4,4'-dimethyl-benzil	24
3,3'-Dinitril-p-tolil-mono-p-tolyimid	25
IV. p-Anisil	26
V. Kondensationen von p-Anisil mit Aminen	26
p-Anisil-di-p-tolyimid	26
p-Anisil-di-p-methoxy-anil	27
p-Anisil-di-p-äthoxy-anil	27
VI. γ -Tolyl-methyl-äthylketon	28
VII. Azofarbstoffe	
p-Amino-diphenyl-methan	29
Azoxy-diphenyl-methan	30
4-Benzyl-2'4'-dioxy-azobenzol	30
4-Benzyl-4'-oxy-azobenzol-carbonsäure-3'	31
p-Aethoxychrysoidin	31
Alizarin gelb 5 G	32
4-Azo-diphenyl-4'-phenol-carbonsäure-3'	32
p-Azotoluol	33
Salicylsäure-p-azo-benzol-sulfonamido-thiazol	33
C. Zusammenfassung der Ergebnisse	35
D. Curriculum vitae	36

Theoretischer Teil

Tabelle 1

Wichtige Werte

Wichtige Werte		Wichtige Werte	
1	2.3	24	25
2	3.4	26	27
3	4.5	28	29
4	5.6	30	31
5	6.7	32	33
6	7.8	34	35
7	8.9	36	37
8	9.0	38	39
9	0.1	40	41
10	1.2	42	43
11	2.3	44	45
12	3.4	46	47
13	4.5	48	49
14	5.6	50	51
15	6.7	52	53
16	7.8	54	55
17	8.9	56	57
18	9.0	58	59
19	0.1	60	61
20	1.2	62	63
21	2.3	64	65
22	3.4	66	67
23	4.5	68	69
24	5.6	70	71
25	6.7	72	73
26	7.8	74	75
27	8.9	76	77
28	9.0	78	79
29	0.1	80	81
30	1.2	82	83
31	2.3	84	85
32	3.4	86	87
33	4.5	88	89
34	5.6	90	91
35	6.7	92	93
36	7.8	94	95
37	8.9	96	97
38	9.0	98	99
39	0.1	100	101
40	1.2	102	103
41	2.3	104	105
42	3.4	106	107
43	4.5	108	109
44	5.6	110	111
45	6.7	112	113
46	7.8	114	115
47	8.9	116	117
48	9.0	118	119
49	0.1	120	121
50	1.2	122	123
51	2.3	124	125
52	3.4	126	127
53	4.5	128	129
54	5.6	130	131
55	6.7	132	133
56	7.8	134	135
57	8.9	136	137
58	9.0	138	139
59	0.1	140	141
60	1.2	142	143
61	2.3	144	145
62	3.4	146	147
63	4.5	148	149
64	5.6	150	151
65	6.7	152	153
66	7.8	154	155
67	8.9	156	157
68	9.0	158	159
69	0.1	160	161
70	1.2	162	163
71	2.3	164	165
72	3.4	166	167
73	4.5	168	169
74	5.6	170	171
75	6.7	172	173
76	7.8	174	175
77	8.9	176	177
78	9.0	178	179
79	0.1	180	181
80	1.2	182	183
81	2.3	184	185
82	3.4	186	187
83	4.5	188	189
84	5.6	190	191
85	6.7	192	193
86	7.8	194	195
87	8.9	196	197
88	9.0	198	199
89	0.1	200	201
90	1.2	202	203
91	2.3	204	205
92	3.4	206	207
93	4.5	208	209
94	5.6	210	211
95	6.7	212	213
96	7.8	214	215
97	8.9	216	217
98	9.0	218	219
99	0.1	220	221
100	1.2	222	223
101	2.3	224	225
102	3.4	226	227
103	4.5	228	229
104	5.6	230	231
105	6.7	232	233
106	7.8	234	235
107	8.9	236	237
108	9.0	238	239
109	0.1	240	241
110	1.2	242	243
111	2.3	244	245
112	3.4	246	247
113	4.5	248	249
114	5.6	250	251
115	6.7	252	253
116	7.8	254	255
117	8.9	256	257
118	9.0	258	259
119	0.1	260	261
120	1.2	262	263
121	2.3	264	265
122	3.4	266	267
123	4.5	268	269
124	5.6	270	271
125	6.7	272	273
126	7.8	274	275
127	8.9	276	277
128	9.0	278	279
129	0.1	280	281
130	1.2	282	283
131	2.3	284	285
132	3.4	286	287
133	4.5	288	289
134	5.6	290	291
135	6.7	292	293
136	7.8	294	295
137	8.9	296	297
138	9.0	298	299
139	0.1	300	301
140	1.2	302	303
141	2.3	304	305
142	3.4	306	307
143	4.5	308	309
144	5.6	310	311
145	6.7	312	313
146	7.8	314	315
147	8.9	316	317
148	9.0	318	319
149	0.1	320	321
150	1.2	322	323
151	2.3	324	325
152	3.4	326	327
153	4.5	328	329
154	5.6	330	331
155	6.7	332	333
156	7.8	334	335
157	8.9	336	337
158	9.0	338	339
159	0.1	340	341
160	1.2	342	343
161	2.3	344	345
162	3.4	346	347
163	4.5	348	349
164	5.6	350	351
165	6.7	352	353
166	7.8	354	355
167	8.9	356	357
168	9.0	358	359
169	0.1	360	361
170	1.2	362	363
171	2.3	364	365
172	3.4	366	367
173	4.5	368	369
174	5.6	370	371
175	6.7	372	373
176	7.8	374	375
177	8.9	376	377
178	9.0	378	379
179	0.1	380	381
180	1.2	382	383
181	2.3	384	385
182	3.4	386	387
183	4.5	388	389
184	5.6	390	391
185	6.7	392	393
186	7.8	394	395
187	8.9	396	397
188	9.0	398	399
189	0.1	400	401
190	1.2	402	403
191	2.3	404	405
192	3.4	406	407
193	4.5	408	409
194	5.6	410	411
195	6.7	412	413
196	7.8	414	415
197	8.9	416	417
198	9.0	418	419
199	0.1	420	421
200	1.2	422	423
201	2.3	424	425
202	3.4	426	427
203	4.5	428	429
204	5.6	430	431
205	6.7	432	433
206	7.8	434	435
207	8.9	436	437
208	9.0	438	439
209	0.1	440	441
210	1.2	442	443
211	2.3	444	445
212	3.4	446	447
213	4.5	448	449
214	5.6	450	451
215	6.7	452	453
216	7.8	454	455
217	8.9	456	457
218	9.0	458	459
219	0.1	460	461
220	1.2	462	463
221	2.3	464	465
222	3.4	466	467
223	4.5	468	469
224	5.6	470	471
225	6.7	472	473
226	7.8	474	475
227	8.9	476	477
228	9.0	478	479
229	0.1	480	481
230	1.2	482	483
231	2.3	484	485
232	3.4	486	487
233	4.5	488	489
234	5.6	490	491
235	6.7	492	493
236	7.8	494	495
237	8.9	496	497
238	9.0	498	499
239	0.1	500	501
240	1.2	502	503
241	2.3	504	505
242	3.4	506	507
243	4.5	508	509
244	5.6	510	511
245	6.7	512	513
246	7.8	514	515
247	8.9	516	517
248	9.0	518	519
249	0.1	520	521
250	1.2	522	523
251	2.3	524	525
252	3.4	526	527
253	4.5	528	529
254	5.6	530	531
255	6.7	532	533
256	7.8	534	535
257	8.9	536	537
258	9.0	538	539
259	0.1	540	541
260	1.2	542	543
261	2.3	544	545
262	3.4	546	547
263	4.5	548	549
264	5.6	550	551
265	6.7	552	553
266	7.8	554	555
267	8.9	556	557
268	9.0	558	559
269	0.1	560	561
270	1.2	562	563
271	2.3	564	565
272	3.4	566	567
273	4.5	568	569
274	5.6	570	571
275	6.7	572	573
276	7.8	574	575
277	8.9	576	577
278	9.0	578	579
279	0.1	580	581
280	1.2	582	583
281	2.3	584	585
282	3.4	586	587
283	4.5	588	589
284	5.6	590	591
285	6.7	592	593
286	7.8	594	595
287	8.9	596	597
288	9.0	598	599
289	0.1	600	601
290	1.2	602	603
291	2.3	604	605
292	3.4	606	607
293	4.5	608	609
294	5.6	610	611
295	6.7	612	613
296	7.8	614	615
297	8.9	616	617
298	9.0	618	619
299	0.1	620	621
300	1.2	622	623
301	2.3	624	625
302	3.4	626	627
303	4.5	628	629
304	5.6	630	631
305	6.7	632	633
306	7.8	634	635
307	8.9	636	637
308	9.0	638	639
309	0.1	640	641
310	1.2	642	643
311	2.3	644	645
312	3.4	646	647
313	4.5	648	649
314	5.6	650	651
315	6.7	652	653
316	7.8	654	655
317	8.9	656	657
318	9.0	658	659
319	0.1	660	661
320	1.2	662	663
321	2.3	664	665
322	3.4	666	667
323	4.5	668	669
324	5.6	670	671
325	6.7	672	673
32			

Das Wachstum der sogenannten säurefesten Bakterien — zu denen auch die Tuberkelbazillen gehören — wird in Vitroversuchen durch eine grosse Anzahl von primären aromatischen Aminen gehemmt. Diese hemmende Wirkung hängt, wie grössere Versuchsreihen gezeigt haben, in spezifischer Weise von der Struktur dieser Verbindungen ab. Augenfällig wird diese Spezifität beim Vergleich des Verbindungspaares α -Naphthylamin und β -Naphthylamin, von denen das erstere in Verdünnung von m/80.000 unwirksam ist, während das letztere noch in einer Verdünnung von m/100.000 eine totale Hemmung bewirkt.

β -Naphthylamin kann als ein aromatisches Amin mit einer besetzten Parastellung aufgefasst werden, weist demnach einen Strukturfaktor auf, der, wie aus dem bisher vorliegenden Material hervorgeht, Voraussetzung für eine wachstumshemmende Wirkung ist. (Siehe Tabelle I.)

TABELLE I
Aromatische Amine

mit unbesetzter Parastellung		mit besetzter Parastellung	
	S.Z.	S.Z.	
Anilin	1	20	p-Jodanilin
o-Toluidin	1	27	p-Toluidin
m-Toluidin	Ø		
m-Phenetidin	2	80	p-Phenetidin

Ø bedeutet, dass bis hinab zu einer Konzentration von 0,01 Mol/L keine Hemmung erfolgte.

Im Zusammenhang mit den Problemen, die sich bei der Uebertragung der in Vitroversuchen gewonnenen Erfahrungen auf Vivoversuchen ergeben, war es notwendig, eine Reihe von Kondensationsprodukten mit den primären, aromatischen Aminen als Komponenten herzustellen, die auf Resorbierbarkeit und Spaltbarkeit zu prüfen waren.

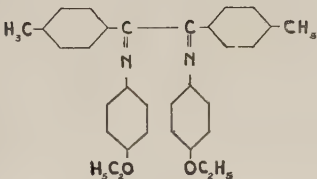
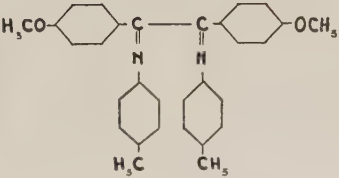
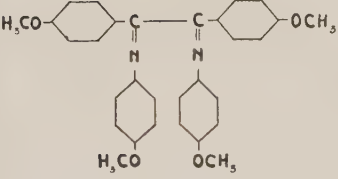
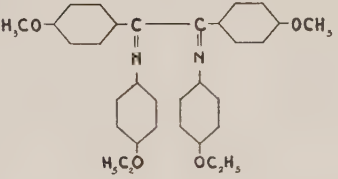
Einige Versuche waren bereits mit Kondensationsprodukten aus aliphatischen 1,2-Diketonen und primären Aminen (1) durchgeführt worden. In Ergänzung zu diesen Versuchen war es erwünscht, Produkte aus aromatischen Diketonen herzustellen und zu prüfen. Von den aromatischen Diketonen wurden in den Kreis der Untersuchungen einbezogen: Benzil, 4,4'-Dimethylbenzil (Tolil), 4,4'-Dimethoxybenzil (Anisil), und 3,3'-Dinitril-4,4'-dimethylbenzil. Als Kondensationskomponenten wurden verwendet: β -Naphtyl-amin, p-Toluidin, p-Anisidin und p-Phenetidin. Die Reaktionsprodukte sind auf Grund der Eigenschaften als normale, doppelte Schiff'sche Basen zu formulieren. Die folgende Tabelle II gibt die Formeln und Schmelzpunkte dieser Kondensationsprodukte an.

(1) Dissertation Karl Vogler, Basel 1946.

TABELLE II
Kondensationsprodukte aus aromatischen Diketonen
mit aromatischen, primären Aminen

Formel	Name	Smp.
	Benzil-di-p-tolyl-imid	165 ⁰
	Benzil-di-β-naphtyl-imid	131-132 ⁰
	p-Tolil-di-anil	144-145 ⁰
	p-Tolil-di-p-tolyimid	161,5-162 ⁰
	p-Tolil-di-methoxy-anil	156-156,5 ⁰

Fortsetzung Tabelle II

Formel	Name	Smp.
	p-Tolil-di-p-äthoxy-anil	155-155,5°
	p-Anisil-di-p-tolyl imid	172,5-173,5°
	p-Anisil-di-p-methoxy-anil	146-148,5°
	p-Anisil-di-p-äthoxy-anil	163-163,5°

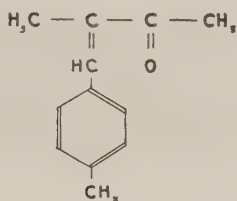
Nur die ersten beiden Verbindungen der Tabelle II sind in der Literatur beschrieben.

Ueber die biologische Wirksamkeit orientieren die in der Tabelle IIa zusammengestellten Beispiele.

TABELLE IIa

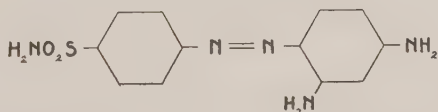
	S.Z.
Benzil-di-p-tolyl-imid	Ø
Benzil-di-β-naphtyl-imid	Ø
p-Tolil-di-p-tolylimid	1
p-Tolil-di-p-äthoxy-anil	60

In Ergänzung zu dieser Reihe wurde noch eine Verbindung hergestellt, die an Stelle der —N=C Bindung die Isostere —CH=C Bindung aufweist.



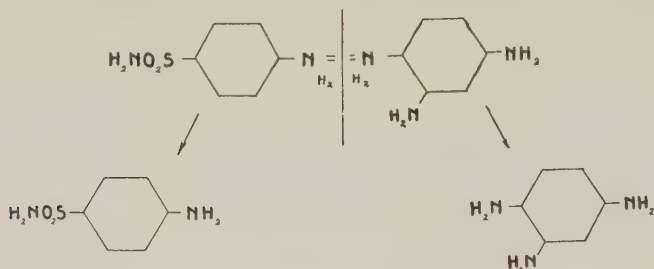
γ -Tolyl-methyl-äthylketon

Eine weitere Gruppe von Derivaten, die für die Auswertung im Tierversuch von grossem Interesse waren, sind die aus den wirksamen, primären Aminen zu gewinnenden Azoverbindungen. In der Chemotherapie war bekanntlich die erste Sulfonamid-Verbindung, das Prontosil, eine Azoverbindung aus diazotiertem Sulfanilamid gekuppelt mit Phenylen-di-amin.



Prontosil

Diese Azoverbindung erwies sich als unwirksam in Vitroversuchen, aber als sehr wirksam in Vivoversuchen. Die Beobachtungen von E. Fourneau, J. Trefouel und Mitarbeiter (2), führten alsdann zur Feststellung, dass Prontosil im tierischen Organismus gespalten wird, wohl nach der folgenden Gleichung



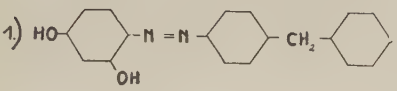
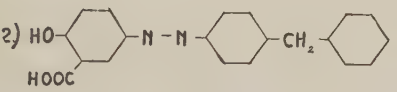
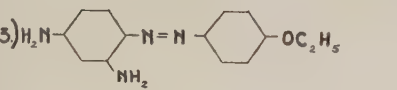
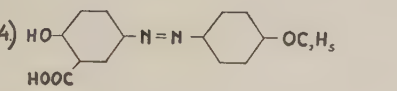
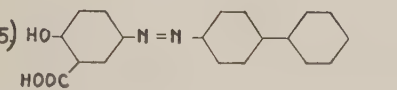
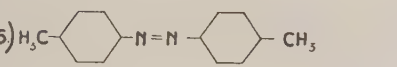
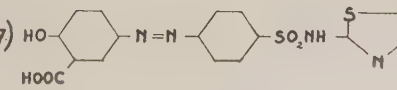
und dass dann derart das wirksame Prinzip des Sulfonamids hierbei in Freiheit gesetzt wird. Aus der Unwirksamkeit dieser Azoverbindung in Vitroversuchen lässt sich der Schluss ziehen, dass Streptococci in solchen Kulturen nicht im Stande sind, die $-N=N-$ Bindung aufzulösen.

Es war nun von Interesse festzustellen, wie sich säurefeste Bakterien, insbesondere Tbc, gegenüber Azoderivaten der beschriebenen wirksamen Amine verhalten. Zur Prüfung dieser Frage wurden eine Reihe solcher Verbindungen unter Verwendung von Resorcin, Salicylsäure und m-Phenylendi-amin als Kuppelungskomponente dargestellt.

(2) J. Trefouel, F. Nitli, D. Bovet, C. R. Soc. de Biol, 120, 756 (1935); E. Fourneau, J. Trefouel, F. Nitli, D. Bovet, C. R. Soc. de Biol, 121, 652 (1936); L. Cotebrook, Lancet 231, Band II (1936).

TABELLE III

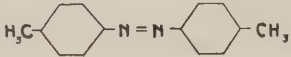
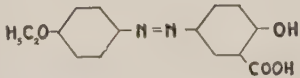
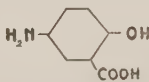
Azofarbstoffe aus wirksamen, primären Aminen

Formel	Name	Smp.
1) 	4-Benzyl-2',4'-dioxo-azobenzol	180-181°
2) 	4-Benzyl-4'-oxy-azobenzol-carbon-säure-3'	215°
3) 	p-Aethoxy-chrysoidin	217-217,5°
4) 	Alizarinengelb 5G	204-205°
5) 	4-Azo-diphenyl-4'-phenol-carbon-säure-3'	238-240°
6) 	p-Azo-toluol	139-141°
7) 	Salicylsäure-p-azobenzol-sulfon-amido-thiazol	233-234°

1, 2, 5 in der Literatur nicht beschrieben.
3, 7 nur in Patenten, ohne Schmelzpunkte, Ausbeute und Darstellungsart beschrieben.

Die biologischen Prüfungen sind noch nicht vollständig abgeschlossen, jedoch zeigte es sich, dass innerhalb dieser Reihe von Azoverbindungen verschiedene Gruppen sich ermitteln lassen. Vertreter dieser beiden Gruppen sind in Tabelle IIIa angeführt.

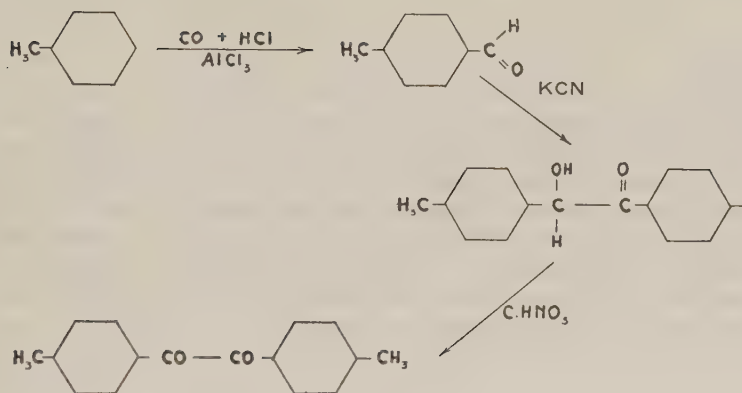
TABELLE III a

Farbstoff	S.Z.	Spaltprodukte	S.Z.
 p-Azo-toluol	Ø	 p-Toluidin	27
 Alizarin	40-80	 p-Phenetidin	80
		 p-Amino-salicyl-säure	Ø

Es zeigt sich, dass p-Azotoluol, das sich vom p-Toluidin ableiten lässt, in vitro unwirksam ist, währenddem das Alizarin eine S.Z. von 40-80 hat. Man kann deshalb vermuten, dass die Tuberkelbazillen die —N=N-Bindung in Alizarin zu spalten in der Lage sind, im Azotoluol aber nicht.

Experimenteller Teil

p-Tolil (*)



1. p-Tolyl-aldehyd.

Nach der Vorschrift von L. Gattermann (3) wurde in eine Lösung von 30 g Toluol, 45 g fein pulverisiertem, wasserfreiem Aluminiumchlorid und 4 g reinem Kupfer-I-chlorid getrocknetes Salzsäuregas und getrocknetes Kohlenmonoxyd unter gutem Rühren bei Zimmertemperatur eingeleitet. Nach 6 Stunden hatte sich ein dickflüssiges, braunes Oel gebildet, das auf Eis gegossen wurde. Der entstandene Aldehyd wurde mit dem überschüssigen Toluol im Wasserdampfstrom destilliert. Das wässrige Destillat wurde mit Natriumhydrosulfit geschüttelt, das Toluol entfernt und aus dem abgetrennten Bisulfitderivat der Aldehyd durch Wasserdampfdestillation regeneriert. Das Wasserdampfdestillat des Aldehyds wurde mit Aether extrahiert, der Aether abdestilliert und so 20 g des reinen, gelben Tolylaldehyds erhalten.

2. p-Toluoin.

Nach der Vorschrift von R. Stierlin (4) wurden 10 g Tolylaldehyd, 2 g Kaliumcyanid mit 30 g 50-proz. Alkohol 2 Stunden auf dem

(*) Sämtliche Schmelzpunkte des experimentellen Teils sind unkorrigiert.

(3) L. Gattermann, J. A. Koch, B. 30, 1622 (1897).

(4) R. Stierlin, B. 22, 376 (1889).

Wasserbade gekocht. Da beim Schütteln unter Abkühlung das Oel nicht krystallisierte, wurden nach der Vorschrift von M. Bösler (5) nochmals 2 g Kaliumcyanid der Lösung beigegeben und weitere 2 Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Nach Abkühlung und 10 Minuten Schütteln schied sich das gelbe Toluoin ab, das abfiltriert und dreimal mit Wasser gewaschen wurde. Ausbeute 4 g vom Schmelzpunkt 81-82° (*) (aus Alkohol).

3. p-Tolil.

4 g Toluoin wurden nach der Vorschrift von R. Stierlin (4) mit 8 g konz. Salpetersäure 2 Stunden auf dem Wasserbad unter häufigem Schütteln erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde in etwas Wasser gegossen, wobei das gelbe Oel sofort fest wurde. Nach Zerkleinern wurde der Krystallbrei abfiltriert, mit verdünntem Natriumhydroxyd, mit verd. Salzsäure und mit Wasser gut gewaschen. Ausbeute 3,5 g. Aus Alkohol umkrystallisiert bildeten sich gelbe Blättchen vom Schmelzpunkt 101-102° (Literatur 104-105°).

Kondensationen von p-Tolil mit Aminen

1. p-Tolil-di-anil.

In Anlehnung an eine Vorschrift von Knoevenagel (6) wurden 1,5 g p-Tolil vom Smp. 101-102° (1 Mol), 1,65 g frisch destilliertes Anilin (2,8 Mol) in einem offenen Gefäß mit ca. 100 mg Jod versetzt und während 2 Stunden auf 140-160° (Oelbadtemperatur) erhitzt. Unter Dunkelfärbung der Schmelze und Bildung von Wassertröpfchen ging die Reaktion vor sich. Das nur ölig erhaltene Rohprodukt wurde zur Reinigung in Aether aufgenommen und die ätherische Lösung gut mit verd. Salzsäure (um das überschüssige Anilin zu binden) und dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Aether abdestilliert. Das zurückbleibende hellbraune Oel krystallisierte nach Zugabe von etwas Alkohol. Ausbeute 0,7 g (43% d. Th.). Eine aus Alkohol umkrystallisierte Probe gab gelbe Nadeln vom Smp. 144-145°, die sehr gut löslich in Aether und gut löslich in Alkohol sind.

Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 100°/12 mm über Calciumchlorid getrocknet.

(*) Schmelzpunkte auf dem Koflerblock bestimmt.

(5) Bösler, B. 14, 323 (1881).

(6) E. Knoevenagel, J. pr. (2) 89, 40 (1914).

3,785 mg Subst. gaben 12,002 mg CO₂ und 2,593 mg H₂O.

5,465 mg Subst. gaben 0,354 ccm N₂ (26°, 733 mm).

C₂₈H₂₄N₂ Ber. C 86,57 H 7,84 N 7,21%,

Gef. C 86,53 H 7,67 N 7,13%.

2. p-Tolil-di-p-tolyimid.

1 g Tolil vom Smp. 101-102° (1 Mol), 2 g p-Toluidin (2,8 Mol) und ca. 100 mg Jod wurden 2 Stunden im Oelbad auf 130-140° erhitzt. Die entstandene dunkelbraune Schmelze wird noch heiss mit etwas Alkohol versetzt und dann unter Kühlung mit einem Glasstab gerieben. Es schieden sich sofort gelbe Krystalle unter intensiver Grünfärbung der Mutterlauge ab. Ausbeute 1,15 g (66% d. Th.) vom Smp. 154-157°. Durch Kochen mit Tierkohle und Umkrystallisieren aus Alkohol wurden hellgelbe, glänzende Nadeln vom Smp. 161,5-162° erhalten.

Zur Analyse wurde 6 Stunden über Calciumchlorid bei 100°/20 mm getrocknet.

3,880 mg Subst. gaben 12,278 mg CO₂ und 2,420 mg H₂O.

5,269 mg Subst. gaben 0,322 ccm N₂ (24°, 730 mm).

C₃₀H₂₈N₂ Ber. C 86,50 H 6,78 N 6,75%,

Gef. C 86,36 H 6,98 N 6,73%.

3. p-Tolil-di-p-methoxy-anil.

0,9 g Tolil (1 Mol), 1,3 g p-Anisidin (2,8 Mol) und eine Spur Jod wurden 2 Stunden im Oelbad auf 130-140° erhitzt. Durch Zugabe von etwas Alkohol wurde die Lösung des abgekühlten, dunkelbraunen Reaktionsproduktes rot und es entstanden gelbe Krystalle, die abgenutscht wurden. Die Ausbeute betrug 0,8 g (43% d. Th.) vom Smp. 146-150°. Aus Alkohol (mit Tierkohle) umkrystallisiert wurden gelbe Nadelchen vom Schmelzpunkt 156-156,5° erhalten.

Zur Analyse wurde 4 Stunden über Calciumchlorid bei 100°/14 mm getrocknet.

3,497 mg Subst. gaben 10,265 mg CO₂ und 2,040 mg H₂O.

4,322 mg Subst. gaben 0,236 ccm N₂ (23°, 720 mm).

C₃₀H₂₈O₂N₂ Ber. C 80,33 H 6,30 N 6,25%,

Gef. C 80,10 H 6,53 N 5,95%.

4. p-Tolil-di-aethoxyanil.

0,4 g p-Tolil (1 Mol), 0,6 g (2,8 Mol) p-Phenetidin und eine Spur Jod wurden während 2 Stunden auf dem Oelbad auf 140° erhitzt. Das dunkle, zähe Oel wurde durch Zugabe einiger Tropfen Alkohol zum

Krystallisieren gebracht. Die braunen Krystalle wurden abfiltriert, 0,4 g (80% d. Th.), und aus Alkohol umkrystallisiert. Gelbe Nadeln vom Smp. 155-155,5°.

Zur Analyse wurde 4 Stunden über Calciumchlorid bei 100°/18 mm getrocknet.

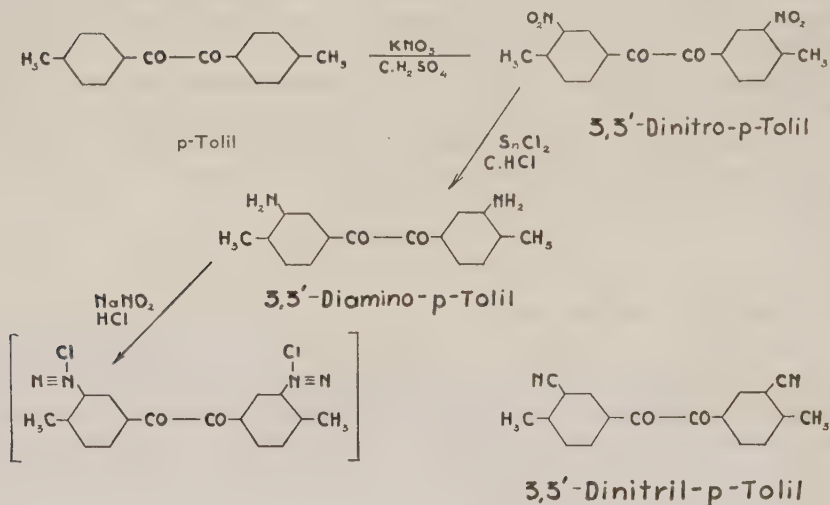
3,734 mg Subst. gaben 11,025 mg CO₂ und 2,352 mg H₂O.

6,907 mg Subst. gaben 0,362 ccm N₂ (20°, 735 mm).

C₃₂H₃₂O₂N₄ Ber. C 80,64 H 6,76 N 5,88%,

Gef. C 80,58 H 7,05 N 5,91%.

3,3'-Dinitril-4,4'-dimethyl-benzil



1. 3,3'-Dinitro-p-tolil.

Nach einer Vorschrift von H. de Diesbach (7) wurden 3,5 g p-Tolil vom Smp. 101-102° in 4,2 g konz. Schwefelsäure gelöst und dann langsam 3 g trockenes Kaliumnitrat zugegeben, wobei die Temperatur nicht über 40° stieg. Der Nitrokörper schied sich sofort aus. Nach 4 Stunden wurde abfiltriert und der Niederschlag 1. mit konz. Schwefelsäure, 2. mit Wasser und 3. mit ammoniakalischem Wasser und 4. mit Wasser gewaschen. Es wurden 3,7 g (75% d. Th.) gelber Krystalle vom Smp. 176-178° (Literatur 181-182°) erhalten.

(7) H. de Diesbach, Salvador Gil Quinza. Helv. 17, 105 (1934).

2. 3,3'-Diamino-p-tolil.

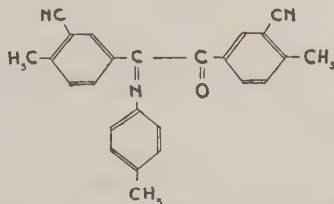
Eine Suspension von 3,7 g des Dinitroproduktes in 92,5 ccm Alkohol wurden zur siedenden Lösung von 15,4 g krystallisiertem Zinn-(II)-chlorid in 18,5 ccm konz. Salzsäure hinzugefügt. Nach einstündigem Kochen wurde mit 92,5 ccm Wasser versetzt. Ein Teil des Alkohols wurde abdestilliert und die Lösung mit festem Natriumhydroxyd neutralisiert. Der gelbe Niederschlag wurde isoliert, getrocknet und das Diamin durch Alkohol vom gebildeten Zinnoxid abgetrennt. Ausbeute 1,5 g (68% d. Th.). Aus Alkohol umkrystallisiert wurden gelbe Krystalle vom Smp. 158-159° (Literatur 159°) erhalten.

3. 3,3'-Dinitril-p-tolil.

In eine Mischung von 1,6 g konz. Salzsäure und 5,7 ccm Wasser wurden 0,75 g Diamino-tolil beigefügt, wobei sich sofort das Chlorhydrat der Base abschied. Dieses wurde bei 5° mit 0,45 g Natriumnitrit behandelt. Die Diazoniumsalzlösung wurde zu einer kalten Lösung von 3 g Kupfersulfat, 3,6 g Kaliumcyanid in 45 ccm Wasser langsam eingetragen. Nach mehreren Stunden wurde die Reaktion vervollständigt durch Erwärmen auf dem Wasserbad (15 Minuten). Das abfiltrierte Dinitril wurde zur Reinigung in verdünnter Salpetersäure auf dem Wasserbad erhitzt. Das Dinitril-tolil vom Schmelzpunkt 201-205° (Literatur 207°) wurde in einer Ausbeute von ca. 75% der Theorie erhalten.

Kondensation des 3,3'-Dinitril-p-tolils mit p-Toluidin

1. 3,3'-Dinitril-p-tolil-mono-p-tolyimid.



In Anlehnung an eine Vorschrift von E. Knoevenagel (6) wurden 0,1 g 3,3'-Dinitril-p-tolil (1 Mol), 0,1 g p-Toluidin (2,8 Mol) mit einer Spur Jod versetzt und 2 Stunden im Oelbad auf 130° erhitzt. Zur heissen Schmelze wurde etwas Alkohol hinzugefügt und so beim Abkühlen das Kondensationsprodukt als gelbe Krystalle in einer Aus-

beute von ca. 70% der Theorie erhalten. Aus Alkohol umkrystallisiert Schmelzpunkt 144-147°.

Zur Analyse wurde 5 Stunden bei 100°/14 mm über Calciumchlorid getrocknet.

4,676 mg Subst. gaben 13,540 mg CO₂ und 2,068 mg H₂O.

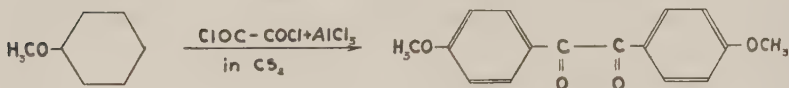
3,042 mg Subst. gaben 0,297 ccm N₂ (23°, 737 mm).

C₂₃H₁₉ON₃ Ber. C 79,55 H 4,96 N 11,13%,

Gef. C 79,02 H 4,95 N 10,92%.

Alle weiteren Versuche zur Darstellung des 3,3'-Dinitril-p-tolil-di-p-tolylimid führten nur zum 3,3'-Dinitril-p-tolil-mono-p-tolylimid.

p-Anisil (Di-p-methoxybenzil)



Nach einer Vorschrift von P. C. Mitter (8) wurden 4,8 g Anisol in 25 ccm Schwefelkohlenstoff gelöst und 3 g Oxalylchlorid beigelegt. Unter Kühlen auf -15° und gutem Rühren wurden innert einer Stunde 9,6 g frisches, trockenes Aluminiumchlorid eingetragen. Von dem Reaktionsgemisch wurde nach 12 Stunden der Schwefelkohlenstoff abgegossen und die verbleibende, rotbraune Substanz durch Eis und Salzsäure zersetzt. Nach 30 Minuten Erwärmen auf dem Wasserbad wurde der rote Niederschlag abgetrennt, mit Wasser gewaschen, dann mit einer verdünnten Sodalösung ausgekocht und nach nochmaligem Abtrennen durch Filtration wieder gut mit Wasser gewaschen. Aus Alkohol umkrystallisiert wurden gelbliche Krystalle in einer Ausbeute von 3 g vom Smp. 128-130° (Lit. 132°) erhalten.

Kondensationen von p-Anisil mit Aminen

1 p-Anisil-di-p-tolylimid.

In Anlehnung an eine Vorschrift von E. Knoevenagel (6) wurden 0,5 g Anisil (1 Mol) vom Smp. 128-130°, 0,6 g p-Toluidin (2,8 Mol) und eine Spur Jod anderthalb Stunden im Oelbad auf 130° erhitzt. Zur entstandenen grünen Schmelze wurde noch heiss etwas Alkohol hin-

(8) P. C. Mitter, Hitendranath Mukherjeem, J. Ind. Chem. Soc. 16, 393 (1939).

zugefügt, worauf sich beim Abkühlen grüne Krystalle bildeten. Ausbeute 0,25 g (28% d. Th.) vom Smp. 162-169°.

Eine Probe zur Analyse gab durch Umkrystallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle geblichgrüne Nadeln vom Smp. 172,5-173,5°.

Zur Analyse wurde 5 Stunden bei 100°/11 mm über Calciumchlorid getrocknet.

4,235 mg Substanz gaben 12,435 mg CO₂ und 2,316 mg H₂O.

C₃₀H₂₈O₂N₂ Ber. C 80,33 H 6,29%,

Gef. C 80,13 H 6,12%.

2. p-Anisil-di-p-methoxy-anil.

0,3 g Anisil vom Smp. 128-130°, 0,45 g p-Anisidin und eine Spur Jod wurden anderthalb Stunden im Oelbad auf 130° erhitzt. Es entstand eine rotviolette Schmelze, die noch heiss mit einer Spur Alkohol verflüssigt wurde. Beim Abkühlen schieden sich grünlichgelbe Krystalle aus, die abfiltriert wurden. Ausbeute 0,15 g (28% d. Th.) vom Schmelzpunkt 140-145°. Aus Alkohol umkrystallisiert bildeten sich goldglänzende Blättchen vom Smp. 148-148,5°.

Zur Analyse wurde während 5 Stunden über Calciumchlorid bei 100°/15 mm getrocknet.

4,181 mg Subst. gaben 11,45 mg CO₂ und 2,19 mg H₂O.

2,40 mg Subst. gaben 0,124 ccm N₂ (22°, 742 mm).

C₃₀H₂₈O₄N₂ Ber. C 74,98 H 5,87 N 5,83%,

Gef. C 74,73 H 5,86 N 5,83%.

3. p-Anisil-di-p-äthoxy-anil.

0,3 g Anisil (1 Mol) vom Smp. 128-130°, 0,4 g Phenetidin (2,8 Mol) und eine Spur Jod wurden anderthalb Stunden im Oelbad auf 130° erhitzt. Die entstandene rote Schmelze gab nach Zusatz von etwas Alkohol und Abkühlen zuerst nur ein Oel, das jedoch beim Stehen über Nacht im Eisschrank krystallisierte. Die entstandenen, braunen Krystalle wurden durch Waschen mit Alkohol schön gelb. Die Ausbeute an krystallisierter Substanz vom Smp. 155-157° betrug 0,2 g (36% d. Th.). Aus Alkohol und Tierkohle umkrystallisiert wurden prismatische Nadeln vom Schmelzpunkt 163-163,5° erhalten.

Zur Analyse wurde 6 Stunden über Calciumchlorid bei 100°/12 mm getrocknet.

4,002 mg Subst. gaben 11,046 mg CO₂ und 2,335 mg H₂O.
6,597 mg Subst. gaben 0,307 ccm N₂ (22°, 736 mm).

C₃₂H₃₂O₄N₂ Ber. C 75,56 H 6,34 N 5,51%,
Gef. C 75,32 H 6,53 N 5,22%.

γ-Tolyl-methyl-äthyl-keton.

Nach der Vorschrift von C. Harries (9) zur Darstellung von γ-Benzol-methyl-äthylketon wurde das γ-Tolyl-methyl-äthyl-keton dargestellt. Es wurden 3 g Methyl-äthylketon und 5 g frisch dargestellter Tolylaldehyd vermischt, die entstandene Lösung mit einer Kältemischung gekühlt und getrocknetes Salzsäuregas eingeleitet. Nach 15 Minuten zeigte sich schon eine starke Rotfärbung und nach einer Stunde war die Lösung mit Salzsäuregas gesättigt. Der nach 24 Stunden sich gebildete dicke Krystallbrei wurde abfiltriert und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit 2 n Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein dunkelbraunes Oel zurück, welches durch Vakuumdestillation gereinigt wurde. Bei 145-150°/15 mm destillierte ein gelbes Oel über (Ausbeute 4,7 g, d. i. 62% d. Th.), das beim Abkühlen fest wurde. Schmelzpunkt 26-28°. Da sich diese Krystalle in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr gut lösten, wurde eine Probe zur weiteren Reinigung über Aluminiumoxyd filtriert. 0,1 g Substanz wurden in 10 ccm Alkohol gelöst und innert 145 Minuten bei einem Druck von 60-70 mm Hg auf eine Aluminiumoxydsäule (6 mm Durchmesser, 15 cm Länge) gegeben, nachgespült mit 3,5 ccm Alkohol. Nach dem Entfernen des Alkohols wurden weisse Blättchen vom Smp. 27-28° erhalten. Für die weitere Identifikation der zersetzlichen Substanz wurde dieselbe in das Oxim übergeführt.

Oxim des γ-Tolyl-methyl-äthyl-ketons.

1 g Tolyl-methyl-äthyl-keton wurde in 12 ccm Alkohol gelöst und eine Lösung von 0,4 g salzsaurem Hydroxylamin in 4 ccm Wasser und 0,6 g Natriumcarbonat in 6 ccm Wasser zugefügt. Das Reaktionsprodukt blieb über Nacht stehen. Es bildeten sich schöne, blättchenförmige Krystalle in einer Ausbeute von 0,4 g (Smp. 128-132°). Eine Probe die während 4 Stunden bei 100°/12 mm über Calciumchlorid getrocknet wurde, schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 137-138,5°.

(9) C. Harries, G. H. Müller, B. 35, 970 (1902).

4,681 mg Subst. gaben 13,014 mg CO₂ und 3,376 mg H₂O,

4,043 mg Subst. gaben 0,261 ccm N₂ (21°, 737 mm).

C₁₂H₁₅ON Ber. C 76,15 H 7,99 N 7,40%,

Gef. C 75,78 H 8,07 N 7,27%.

Es wurde weiter versucht, das γ -Tolyl-methyl-äthyl-keton mit aromatischen Aminen zu kondensieren, doch blieben alle Versuche erfolglos.

p-Amino-diphenyl-methan (verbesserte Methode) (10)

1. p-Nitro-diphenyl-methan.

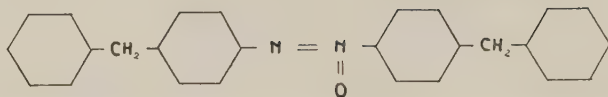
30 g p-Nitro-benzylchlorid wurden in 600 ccm thiophenfreiem Benzol (Benzol zuvor 3 Stunden über Natrium gekocht und über Natrium destilliert) gelöst, innert einer halben Stunde mit 30 g wasserfreiem Aluminiumchlorid versetzt (in zwei Portionen) und die Lösung unter Rühren zunächst während 30 Minuten auf ca. 35° erwärmt. Dann wurde die Lösung 2 Stunden zum Sieden erhitzt, nach welcher Zeit die Salzsäureentwicklung beendet war. Die dunkle Lösung, die etwas teerige Masse enthielt, wurde abgekühlt, mit Eiswasser unter Zusatz von wenig verdünnter Salzsäure zersetzt. Die benzolische Lösung wurde neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der gelbe, ölige Rückstand wurde bei 180° Badtemperatur im Hochvakuum destilliert. Das bei 135°-138°/2 mm übergehende nur noch schwach gelbliche Oel erstarrte beim kurzen Stehen bei -15° und wurde zweimal aus Petroläther umkrystallisiert. Glänzende Nadeln vom Smp. 29°, Ausbeute 37 g (93% d. Th.).

2. p-Amino-diphenyl-methan (10).

30 g reines Nitro-diphenyl-methan vom Smp. 29° wurde in 250 ccm 95-proz. Feinsprit gelöst und unter Zusatz von wenig Raney-Nickel hydriert. Nach Aufnahme von 9,1 Liter Wasserstoff (berechnet 8,96 Liter) in 5 Stunden wurde über wenig gewaschene Kohle filtriert und im Vakuum vorsichtig eingedampft. Der verbleibende Syrup konnte durch Krystallisieren aus Ligroin in farblose Blättchen vom Smp. 33-34° übergeführt werden. Nach nochmaligem Umkrystallisieren Smp. 39-40°. Ausbeute 25 g (97% d. Th.).

(10) Vergl. H. Erlenmeyer, E. Berger, Biochem. Z. 252, 33 (1932); A. Bayer, V. Villiger, B. 37, 605 (1904) und W. Staedl, A 283, 160 (1894).

Azoxy-diphenyl-methan.



In einem weiteren Reduktionsversuch wurde versucht, mit weniger Lösungsmittel zu arbeiten. Es wurden 30 g des reinen Nitro-diphenyl-methans vom Smp. 29° in nur 150 ccm Feinsprit gelöst. Nach der Aufnahme von ca. 5 Liter Wasserstoff waren feine gelbe Blättchen ausgefallen, die eine weitere Wasserstoffaufnahme durch Inaktivierung des Katalysators verhinderten. Die Hydrierung wurde unterbrochen, durch Erwärmung die Substanz in Lösung gebracht und vom Nickel abfiltriert. Beim schwachen Einengen und Abkühlen krystallisierten gelbe, quadratische Blättchen vom Smp. 114-115° aus. Die beim nochmaligen Umkrystallisieren aus 95-proz. Alkohol bei 117-118° schmolzen. Die Substanz ist löslich in viel Aether, Alkohol und fast unlöslich in Wasser.

Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,691 mg Subst. gaben 11,13 mg CO₂ und 1,91 mg H₂O.

3,30 mg Subst. gaben 0,221 ccm N₂ (20°, 737 mm).

C₂₀H₂₂ON₂ Ber. C 82,51 H 5,86 N 7,40%,

Gef. C 82,29 H 5,79 N 7,57%.

Auf Grund der Analyse und der Darstellung dürfte es sich bei diesem Körper um Azoxy-diphenyl-methan handeln.

Hydrierung von Azoxy-diphenyl-methan.

0,50 g Substanz wurden in viel Benzol gelöst, etwas Alkohol hinzugefügt und mit Raney-Nickel hydriert. Nach Beendigung der Hydrierung wurde wie üblich aufgearbeitet und 0,42 g p-Aminodiphenyl-methan vom Smp. 34-36° erhalten.

4-Benzyl-2',4'-dioxy-azobenzol

3,4 g p-Aminodiphenylmethan-hydrochlorid wurden mit 3,7 ccm konz. Salzsäure in 35 ccm Wasser versetzt und bei 0° zu einer feinen Suspension verrührt. Es wurde wie üblich mit 1,05 g Natriumnitrit in 6 ccm Wasser diazotiert. Die filtrierte Diazoniumsalzlösung wurde zur Lösung von 6,34 g Natriumcarbonat (wasserfrei) und 1,65 g Resorcin in 50 ccm Wasser zutropft. Nach einstündigem Stehen wurde vom ausgefallenen rotbraunen Natriumsalz des Farbstoffs abfiltriert, der

Rückstand in heisser 2n Natronlauge gelöst, vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat mit verd. Salzsäure unter Kühlung angesäuert. Die ausgefallene Farbsäure, 3,6 g (76% d. Th.) wurde abgenutscht und wiederholt aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert. Schöne, rote Nadeln vom Smp. 180-181°.

Zur Analyse wurde anderthalb Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

4,357 mg Subst. gaben 11,95 mg CO₂ und 2,07 mg H₂O.

2,739 mg Subst. gaben 0,229 ccm N₂ (22,5°, 737 mm).

C₁₀H₁₀O₂N₂ Ber. C 74,98 H 5,30 N 9,21%,

Gef. C 74,85 H 5,32 N 9,36%.

4-Benzyl-4'-oxy-azobenzol-carbonsäure-3'.

28 g p-Amino-diphenyl-methan vom Smp. 35-36° wurden mit 40 ccm konz. Salzsäure in 350 ccm Wasser bei 0° verrührt und mit der Lösung von 10,5 g Natriumnitrit in 50 ccm Wasser wie üblich diazotiert. Die filtrierte Diazoniumsalzlösung wurde mit einer Lösung von 21 g Salicylsäure und 23 g Natriumhydroxyd in 77 ccm Wasser gekuppelt. Der sofort ausfallende gelbe Niederschlag des Natriumsalzes des Farbstoffes wurde nach Stehen über Nacht abgenutscht, gut gewaschen, mit 95-proz. Alkohol aufgeköcht und filtriert. Der Rückstand, ca. 30 g, wurde in Natronlauge heiss gelöst, von der braunen Schmiere abfiltriert und mit Salzsäure congosauer gemacht. Die ausfallende gelbbraune Farbsäure wurde mehrmals aus Eisessig umkrystallisiert und gab 20 g (40% d. Th.) bräunlicher Nadeln vom Smp. 208-213°. Eine Analysenprobe der Substanz wurde im Hochvakuum bei 200° Badtemperatur sublimiert und nochmals aus Aceton-Wasser umkrystallisiert. Goldgelbe Nadeln vom Smp. 215°.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum 3 Stunden bei 105° getrocknet.

1,73 mg Subst. gaben 0,123 ccm N₂ (24°, 736 mm).

C₂₀H₁₆O₃N₂ Ber. N 8,43% Gef. N 7,94%.

p-Aethoxychrysoidin (11).

5 g p-Phenetidin-hydrochlorid wurden mit ca. 20 ccm Wasser versetzt, 9 ccm konz. Salzsäure unter Rühren zugesetzt auf 0° abgekühlt und mit einer Lösung von 2 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser diazotiert. Unter gutem Rühren wurde zu dieser Diazoniumsalzlösung eine Lösung von 3,2 g m-Phenylen-diamin in 20 ccm Wasser zugetropft. Es fiel sofort das Hydrochlorid des Farbstoffes aus, das nach einigem Stehen abgenutscht und gut gewaschen wurde.

(11) Vergl. C. 1932, I. 416 und C. 1939 I, 2833.

Zur Darstellung der Farbbase wurde in Aether suspendiert mit Ammoniak alkalisch gemacht, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der orange gefärbte Rückstand schmolz bei 113-115°, Ausbeute 5,3 g (71% d. Th.) und wurde dreimal aus 55-proz. Alkohol umkrystallisiert, wobei feine, orange gefärbte Nadeln vom Smp. 117-117,5° *) erhalten wurden. Das durch Einleiten von Salzsäure in die ätherische Lösung gefällte Hydrochlorid ergab grün schillernde Krystalle vom Smp. 172-175° *). Die Farbbase ist gut löslich in Aether, Alkohol, schwer löslich in Wasser.

Zur Analyse wurde die Farbbase im Hochvakuum 2 Stunden bei 70° getrocknet.

4,061 mg Subst. gaben 9,74 mg CO₂ und 2,28 mg H₂O.

2,51 mg Subst. gaben 0,489 ccm N₂ (21°, 736 mm).

C₁₄H₁₆ON₄ Ber. C 65,60 H 6,29 N 21,86%,

Gef. C 65,45 H 6,28 N 21,91%.

Alizaringelb 5G.

90 g p-Phenetidin (frisch destilliert) wurden in einem Gemisch von 180 ccm konz. Salzsäure und 750 ccm Wasser fein verrührt und mit einer Lösung von 45 g Natriumnitrit in 200 ccm Wasser diazotiert (kleiner Nitrit-Ueberschuss). Die Diazolösung wurde in eine Lösung von 90 g Salicylsäure in 300 ccm 30-proz. Natronlauge und 600 ccm Wasser filtriert. Das Farbsalz fällt sofort aus. Zum Auskuppeln liess man über Nacht stehen, filtrierte vom braunen Natriumsalz ab und wusch mit Wasser. Dann wurde in viel siedendem Wasser gelöst und vom Unlöslichen abgenutscht. Das Filtrat wurde mit 2n Salzsäure unter Kühlung angesäuert, die ausfallende braune Farbsäure abgesaugt und gewaschen. Nach Auskochen mit 95-proz. siedendem Alkohol wurde der Farbstoff in Form eines gelben Pulvers vom Smp. 204-205° erhalten. Ausbeute 82 g. Die Mutterlaugen gaben beim Einengen und Umkrystallisieren noch weitere 25 g der Farbsäure. Gesamtausbeute 107 g (56% d. Th.).

4-Azo-diphenyl-4'-phenolcarbonsäure-3'.

3,5 g p-Amino-diphenyl-hydrochlorid wurden mit 2,7 ccm konz. Salzsäure in 10 ccm Wasser fein verrührt, mit 1,24 g Natriumnitrit und 6,5 ccm Wasser diazotiert. Hierauf wurde die Diazolösung in eine Lösung von 2,45 g Natriumhydroxyd, 2,45 g Salicylsäure und 25 ccm Wasser filtriert. Das schwer lösliche Dinatriumsalz des Farbstoffes

(*) Im Zentralblatt sind keine Analysen und Schmelzpunkte erwähnt.

fiel in Form von dunkelrot gefärbten Nadeln sogleich aus. Nach einigem Stehen wurde das Natriumsalz filtriert, aus viel heissem Wasser umkrystallisiert, dann in Wasser suspendiert und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die gelbbraune Farbsäure wurde abgenutscht, getrocknet. Ausbeute 4 g (74% d. Th.) von Smp. 210-225° (u. Zers.).

Zur weiteren Reinigung wurden die Krystalle mit einem Gemisch von Alkohol-Aceton ausgekocht und das zurückbleibende hellgelbe Krystallpulver abfiltriert. Zur Analyse wurde nochmals eine Probe aus Pyridin-Wasser unter Zusatz von wenig Salzsäure umkrystallisiert. Schöne gelbglänzende Blättchen vom Smp. 238-240° (u. Zers.), die zur Analyse 2 Stunden bei 105° im Hochvakuum getrocknet wurden.

3,025 mg Subst. gaben 7,96 mg CO₂ und 1,26 mg H₂O.

C₁₉H₁₄O₃N₂ Ber. C 71,69 H 4,43%,

Gef. C 71,81 H 4,66%.

p-Azo-toluol.

Nach der Vorschrift von D. Vorländer und F. Meyer (12) wurden 10 g p-Toluidin mit 68 ccm 13-proz. Salzsäure suspendiert und mit 103 ccm 1n Natriumnitritlösung in der Kälte diazotiert. Diese Diazoniumsalzlösung wurde einer Lösung aus 35 g Kupfersulfat, 18 g Hydroxylaminchlorhydrat und 14,4 g Kaliumhydroxyd in 22 ccm Wasser langsam unter Kühlung und Rühren zugetropft. Unter Stickstoffentwicklung schied sich das rote p-Azotoluol ab, das abfiltriert und mit Ferrichloridlösung und Wasser gewaschen wurde. Ausbeute 4 g Smp. 139-142°. Aus Ligroin umkrystallisiert Smp. 140-142° (Literatur 144°).

Salicylsäure-p-azo-benzolsulfonamidothiazol 13).

12,5 g Sulfanilamidothiazol (Cibazol) (aus Alkohol Smp. 195-197°) wurden in 12,3 ccm konz. Salzsäure und 55 ccm Wasser gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren wurden langsam eine Lösung von 3,5 g Natriumnitrit in 25 ccm Wasser zugetropft, wobei man achten musste, dass die Temperatur nie über 8° stieg. Die Lösung färbte sich gelb und es schied sich dann ein gelber, immer voluminöser werdender Niederschlag ab. Nach Beendigung der Diazotierung wurde die entstandene Lösung zusammen mit dem gelben Niederschlag langsam in

(12) D. Vorländer, F. Meyer, A. 320, 122 (1902).

(13) Vergl. K. A. Jensen, J. K. Schmitt, Ztschir. f. Imm. 102, 275, Anm 4 (1942). Dan. Patent Anm 1941.

eine eisgekühlte und gerührte Lösung von 6,8 g Salicylsäure in 6,9 g Natriumhydroxyd und 55 ccm Wasser eingegossen. Die Lösung wurde sofort rot. Nach Beendigung der Zugabe der Diazoniumsalzlösung schied sich ein roter Niederschlag ab. Die Lösung blieb zur Vervollständigung der Kupplung über Nacht stehen, das Farbsalz wurde abgenutscht, mit Eiswasser gut gewaschen und anschliessend in verd. Natronlauge gelöst. Nach Entfernung des Ungelösten wurde unter Kühlung mit verd. Salzsäure die Farbsäure ausgefällt. Die gleiche Operation wurde noch zweimal wiederholt und eine Probe schliesslich aus Alkohol umkrystallisiert, wobei rote Blättchen vom Smp. 233-234⁰ (u. Zers.) erhalten wurden. Ausbeute 5 g (*).

Die rote Mutterlauge ergab weitere 4 g Farbstoff (Gesamtausbeute : 9 g, 47% d. Th.).

(*) In der Zeitschrift unter Anmerkung 16 sind keine Angaben über Darstellung, Ausbeute und Schmelzpunkte.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit befassten wir uns mit der Wirksamkeit primärer, aromatischer Amine auf Tuberkelbazillen. Es wurden freie und gebundene Amine von folgenden chemischen Typen dargestellt und biologisch geprüft.

- 1) Primäre, aromatische Amine mit besetzter Parastellung.
- 2) Kondensationsprodukte aus aromatischen Diketonen mit primären, aromatischen Aminen.
- 3) Azofarbstoffe aus den primären, aromatischen Aminen.

Zu diesem Zwecke wurden die folgenden Verbindungen erstmals dargestellt :

p-Tolil-di-anil
p-Tolil-di-p-tolylimid
p-Tolil-di-p-äthoxy-anil
p-Tolil-di-p-methoxy-anil
3,3'-Dinitril-p-tolil-mono-p-tolylimid
p-Anisil-di-p-tolylimid
p-Anisil-di-p-methoxy-anil
p-Anisil-di-p-äthoxy-anil
 γ -Tolyl-methyl-äthyl-keton
Oxim des γ -Tolyl-methyl-äthyl-ketons
Azoxy-diphenyl-methan
4-Benzyl-2',4'-dioxy-azobenzol
4-Benzyl-4'-oxy-azobenzol-carbonsäure-3'
4-Azo-diphenyl-4'-phenolcarbonsäure-3'

Auf neuem oder verbessertem Weg wurden erhalten :

p-Nitro-diphenyl-methan
p-Amino-diphenyl-methan
Salicylsäure-p-azo-benzol-sulfonamido-thiazol
p-Aethoxychrysoidin

Für die biologischen Untersuchungen möchte ich an dieser Stelle Herrn P.D. Dr. H. Bloch, vom Hygienischen Institut der Universität Basel, meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Curriculum vitæ

Ich, Robert David Glaser, von Basel, wurde am 2. Februar 1918 als Sohn des Emil Glaser, Kaufmann, und der Alexandrine Glaser, geb. Crohas, in London geboren.

In Basel besuchte ich die Primarschule und während 4 Jahren das Realgymnasium. Im Frühjahr 1933 trat ich in die Holloway School in London ein, wo ich nach dreijährigem Aufenthalt die englische Reifeprüfung (University of London ; General School Examination) 1936 mit Erfolg bestand. Diese berechnete jedoch nicht zum Studium an den schweizerischen Universitäten, sodass ich gezwungen war, die kantonale Maturitätsprüfung abzulegen. Um mich darauf vorzubereiten, besuchte ich die Minerva Basel, sowie die Schule « Notre-Dame de France » in Le Puy, Frankreich. Im Frühjahr 1939 bestand ich die Maturitätsprüfung.

Im Frühjahr 1939 immatrikulierte ich mich an der Universität Basel und nachdem ich mich mit der anorganischen Chemie beschäftigt hatte, bestand ich im Frühjahr 1942 das Vorexamen für anorganische und analytische Chemie bei Herrn Professor Dr. H. Erlenmeyer. Anschliessend besuchte ich das Praktikum für organische Chemie unter Leitung von Herrn Professor Dr. P. Ruggli und beschloss diesen Studiumsabschnitt im März 1944 mit dem entsprechenden Vorexamen. Hierauf begann ich unter Leitung von Herrn Professor Dr. H. Erlenmeyer die vorliegende Arbeit, die im Februar 1947 ihren Abschluss fand.

Die Nebenfachexamina in Botanik (Dezember 1941), Physikalische Chemie (Juni 1946) und Zoologie (Mai 1947) bestand ich bei den Herren Professoren G. Senn, W. Kuhn und A. Portmann.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten : H. Erlenmeyer, Fr. Fichter, M. Geiger-Huber, A. Hagenbach, W. Kuhn, H. Mohler, A. Portmann, P. Ruggli, E. Schlittler und G. Senn. Allen diesen Herren möchte ich an dieser Stelle für ihre Bemühungen bestens danken.

Besonders herzlich möchte ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H. Erlenmeyer, danken für seine wertvollen Anregungen und seine freundlichen Ratschläge.

